

FENBIP®
cetoprofeno

**MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS
FARMACÊUTICOS LTDA**

Comprimido de liberação prolongada

150 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FENBIP®

cetoprofeno

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20, 30, 60, 100* ou 200** unidades.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de liberação prolongada de 150 mg contém:

cetoprofeno.....150 mg
excipiente* q.s.p.1 com lib prol

*povidona, croscarmellose sódica, lactose monoidratada, amido pré-gelatinizado, dióxido de silício, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo, hietelose, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FENBIP® é um medicamento que possui atividade anti-inflamatória, analgésica e antitérmica e está indicado para o tratamento de:

- Processos otorrinolaringológicos: sinusites, otites, faringites, laringites, amigdalites;
- Processos ginecológicos-obstétricos: anexites, parametrites, endometrites, dismenorreia;
- Processos urológicos: cólica nefrética, orquiepididimites, prostatites;
- Processos odontológicos: periodontites, pulpites, abscessos, extrações dentárias;
- Processos reumáticos: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, gota, condrocalcinose, reumatismo psoriático, síndrome de Reiter, pseudo-artrite, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia, periarterite nodosa, osteoartrite, periartrite escápulo-umeral, bursites, capsulites, sinovites, tenossinovites, tendinites, epicondilites;
- Lesões ortopédicas: contusões e esmagamentos, fraturas, entorses, luxações;
- Algias diversas: nevralgia cervico-braquial, cervicalgia, lombalgia, dor ciática, pós-operatórios diversos, enxaqueca com ou sem aura (sintomas que precedem à enxaqueca e que variam consideravelmente entre os pacientes afetando principalmente, a visão e a audição).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Flouvat, B et al (1983) estudaram a cinética da liberação do cetoprofeno, a partir da formulação de 150 mg em um comprimido de liberação prolongada constituído por duas camadas sobrepostas: uma camada de liberação rápida com 75 mg do cetoprofeno e uma camada gastrorresistente, de liberação prolongada, contendo também 75 mg de cetoprofeno, em indivíduos saudáveis do sexo masculino com idade média de 24,9 ($\pm$ 4,1) anos e de peso médio de 75,1 ($\pm$ 9,5) kg. Tal estudo evidenciou que a liberação dos 75 mg de cetoprofeno da camada de liberação imediata é boa, atingindo concentrações plasmáticas máximas já em 15 a 30 minutos após a ingestão (C_{máx} 15 – 30 min).

Um estudo clínico, aberto, realizado por Addy (1985), avaliou o uso de cetoprofeno na dose de 50 mg 3 vezes ao dia durante o período menstrual, por 3 meses, em 42 mulheres com dismenorreia. Ao final do estudo 95% das mulheres retornaram às suas atividades normais e apresentaram uma boa tolerabilidade ao tratamento.

Estudo realizado por Spongsveen et al (1978) avaliou o uso do cetoprofeno na dose de 50 mg 3 vezes ao dia em pacientes com doenças osteoarticulares crônicas. Esses pacientes foram acompanhados por um período mínimo de 3 meses até 12 meses. O cetoprofeno promoveu melhora clínica na maioria dos pacientes, comprovando sua eficácia dentre os pacientes avaliados. O número de eventos adversos ocorreu em 13% dos pacientes, sendo os eventos gastrintestinais, principalmente a dispepsia, o mais frequente. Entretanto não houve nenhum evento considerado sério.

Karvonen et al (2008) realizaram estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, com grupos paralelos onde foi avaliado o uso de paracetamol e cetoprofeno no controle de dor pós-operatório de 60 pacientes adultos submetidos a prótese total de quadril. O uso de cetoprofeno por via oral, na dose de 300 mg dia, reduziu em 22% o consumo de opioide no 1º dia de pós-operatório.

Dib et AL (2002) realizaram estudo multicêntrico, duplo-cego, cruzado, placebo controlado, avaliando eficácia e

tolerabilidade do cetoprofeno e da zolmitriptana em pacientes com quadro agudo de migrânea. Foram utilizados cetoprofeno nas concentrações de 75 e 150 mg, em forma de comprimido de duplo mecanismo de liberação e 2,5 mg de zolmitriptana. Foram incluídos nesse estudo 257 pacientes com média de idade de 38,1 anos. O cetoprofeno mostrou ser efetivo no alívio do quadro de cefaléia nas duas dosagens utilizadas, alcançando sucesso no alívio da dor nas duas primeiras horas em 62,6% nos pacientes que receberam cetoprofeno 75 mg e 61,6% com cetoprofeno 150 mg, assim a zolmitriptana (66,8% de sucesso no alívio da dor nas 2 primeiras horas). Ambas as drogas mostraram ser significativamente superiores ao placebo, mas sem diferenças entre si. Embora não houvesse diferença entre as doses de cetoprofeno no alívio da dor nas duas primeiras horas, a dose de 150 mg mostrou-se mais efetiva em manter a analgesia por tempo mais prolongado em relação à dose de 75 mg.

Referências bibliográficas

1. Flouvat B, et al. Profil pharmacocinétique d'une formulation à libération prolongée de kétoprofène. Sem Hop. 1983 Dec;59(46):3187-3190.
2. Addy SK, Clinical experience with ketoprofen ("Orudis") in primary dysmenorrhoea. Obstetrics & Gynaecology. 1985: 813-816.
3. Spongsveen, ET AL. an interim report on an open multicentre long-term study of ketoprofen (Orudis) in rheumatic diseases. Rheumatol Rehabil. 1978; Suppl: 71-7
4. Karvonen S, ET AL. Efficacy of Oral Paracetamol and ketoprofen for Pain Management after Major Orthopedic Surgery Methods Find Exp Clin Pharmacol 2008, 30(9): 703-706.
5. Dib M, ET AL. Bi-Profenid Migraine Study Group. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. Neurology. 2002;58(11):1660-5.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O cetoprofeno, princípio ativo deste medicamento, é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), derivado do ácido arilcarboxílico, pertencente ao grupo do ácido propiônico dos AINEs.

O cetoprofeno possui propriedades anti-inflamatória, antitérmica e apresenta atividade analgésica periférica e central. Inibe a síntese de prostaglandinas e a agregação plaquetária, no entanto, seu mecanismo de ação não está completamente elucidado.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção do comprimido de cetoprofeno com 150 mg constituído por duas camadas de 75 mg sobrepostas foi comparada com a absorção de 150 mg de cetoprofeno na apresentação cápsulas. Concentrações plasmáticas máximas já são observadas em 15 – 30 minutos após a administração do comprimido de dupla camada.

A liberação do princípio ativo a partir da camada inferior (que contém 75 mg de cetoprofeno) se sobrepõe à liberação a partir da camada superior. As concentrações plasmáticas apresentam um platô, entre 45 e 90 minutos, e são superiores às aquelas observadas com as cápsulas a partir da 3ª hora.

Quando o cetoprofeno é administrado junto com alimentos, a taxa de absorção é reduzida provocando um atraso e uma diminuição do pico plasmático (C_{máx}). No entanto, a biodisponibilidade total não é modificada.

Distribuição

O cetoprofeno encontra-se 99% ligado às proteínas plasmáticas. Difunde-se pelo líquido sinovial, tecidos intra-articulares, capsulares, sinoviais e tendinosos e atravessa a barreira placentária e hematoencefálica. A meia-vida de eliminação plasmática é de 3-4 horas.

Metabolismo

A biotransformação do cetoprofeno é caracterizada por dois principais processos: por hidroxilação e por conjugação com ácido glicurônico, sendo esta a principal via no homem.

A excreção de cetoprofeno na forma inalterada é muito baixa (menos de 1%). Quase toda dose administrada é excretada na forma de metabólitos na urina, dos quais 65 a 85% da dose administrada são excretados como metabólito glucuronídeo.

Eliminação

Cinquenta por cento (50%) da dose administrada é excretada na urina dentro de 6 horas após a administração do medicamento. Durante 5 dias após a administração oral, aproximadamente 75 a 90% da dose é excretada principalmente pela urina. A excreção fecal é muito pequena (1 a 8%).

Populações especiais

Pacientes idosos: a absorção do cetoprofeno não é modificada; há aumento da meia-vida (3 horas) e diminuição do “clearance” plasmático e renal.

Pacientes com insuficiência hepática: não ocorrem alterações significativas do “clearance” plasmático e da meia-vida de eliminação. No entanto, a fração não ligada às proteínas encontra-se aproximadamente duplicada.

Pacientes com insuficiência renal: há diminuição do “clearance” plasmático e renal e aumento da meia-vida de eliminação relacionados com a severidade da insuficiência renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FENBIP® não deve ser utilizado nos seguintes casos:

- Pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, como crises asmáticas ou outros tipos de reações alérgicas ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs. Nestes pacientes foram relatados casos de reações anafiláticas severas, raramente fatais (vide “Reações Adversas”).
- Pacientes com úlcera péptica/hemorragica, ou com histórico.
- Pacientes com histórico de sangramento ou perfuração gastrointestinal, relacionada ao uso de AINEs.
- Pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas.
- Mulheres no terceiro trimestre da gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal severas, pacientes com histórico de reações de hipersensibilidade ao cetoprofeno, ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs e por pacientes com úlcera péptica/hemorragica, ou com histórico.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes que tenham úlcera estomacal.

Este medicamento é contraindicado em caso de suspeita de dengue, pois pode aumentar o risco de sangramentos.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Embora os AINEs possam ser requeridos para o alívio das complicações reumáticas que ocorrem devido ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), recomenda-se extrema cautela na sua utilização, uma vez que pacientes com LES podem apresentar predisposição à toxicidade por AINEs no sistema nervoso central e/ou renal.

As reações adversas podem ser minimizadas através da administração da dose mínima eficaz e pelo menor tempo necessário para controle dos sintomas.

Reações gastrointestinais:

Deve-se ter cautela em pacientes que fazem uso concomitante de cetoprofeno e medicamentos que possam aumentar o risco de sangramento ou úlcera, como outros AINEs incluindo inibidores de COX-2 (seletivos para ciclooxigenase-2), corticosteroides orais, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, agentes antiplaquetários como o ácido acetilsalicílico, ou nicorandil (vide “Interações Medicamentosas”).

Sangramento, úlcera e perfuração gastrointestinais, que podem ser fatais, foram reportados com todos os AINEs durante qualquer período do tratamento, com ou sem sintomas ou histórico de eventos gastrointestinais graves.

Reações cardiovasculares:

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de AINEs (exceto ácido acetilsalicílico), particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração, pode ser associado a um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral).

Assim como para os demais anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquêmica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, bem como antes de iniciar um tratamento de longo prazo em pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus e em fumantes).

Um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais tem sido relatado em pacientes tratados com AINEs (exceto ácido acetilsalicílico) para a dor perioperatória decorrente de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM).

Reações cutâneas:

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram reportadas muito raramente com o uso de AINEs. Existe um risco maior da ocorrência destas reações adversas no início do tratamento, a maioria dos casos ocorrendo no primeiro mês.

Erupção fixa à droga (EFD):

Foram relatados casos de erupção fixa à droga (EFD) com cetoprofeno.

O cetoprofeno não deve ser reintroduzido em pacientes com histórico de EFD relacionado ao cetoprofeno.

Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS):

Síndrome de Hipersensibilidade à Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) foi relatada em pacientes fazendo uso de AINEs como cetoprofeno. Alguns desses eventos foram fatais ou ameaçaram a vida. Tipicamente, mas não exclusivamente, DRESS apresenta-se com febre, erupções, linfadenopatia, e/ou inchaço da face. Outras manifestações clínicas podem incluir hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite. Às vezes, os sintomas do DRESS podem se assemelhar a uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente. Como esse distúrbio é variável em sua apresentação, outros sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes, mesmo que a erupção não seja evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes, interrompa o uso de cetoprofeno e avalie o paciente imediatamente.

Mascaramento de sintomas de infecções subjacentes:

FENBIP® pode mascarar sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado e, assim, agravar a infecção. Isso foi observado na pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela. Quando **FENBIP®** é administrado para febre ou alívio da dor relacionado à infecção, é aconselhável monitorar essa infecção. Em ambientes não hospitalares, o paciente deve consultar um médico se os sintomas persistirem ou piorarem.

Em pacientes com testes de função hepática anormais ou com histórico de doença hepática, os níveis de transaminase devem ser avaliados periodicamente, particularmente durante tratamento a longo prazo. Raros casos de icterícia e hepatite foram reportados com o uso de cetoprofeno.

Se ocorrerem distúrbios visuais, tal como visão embaçada, o tratamento com cetoprofeno deve ser descontinuado.

Oligodrâmnio/Insuficiência Renal Neonatal:

O uso de AINEs, incluindo o cetoprofeno, por volta da 13ª semana de gestação ou mais tarde na gravidez pode causar disfunção renal fetal, levando a oligodrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal. Esses eventos adversos são observados, em média, após dias a semanas de tratamento, embora oligodrâmnios tenham sido pouco frequentemente relatados com 48 horas após o início dos AINEs.

O oligodrâmnio é frequentemente, mas nem sempre, reversível com a descontinuação do tratamento. As complicações do oligodrâmnio prolongado podem, por exemplo, incluir contraturas dos membros e atraso na maturação pulmonar. Em alguns casos pós-comercialização de insuficiência renal neonatal, foram necessários procedimentos invasivos, como exsanguineotransfusão ou diálise.

Se o tratamento com AINEs for necessário entre a 13ª semana e 30ª semanas de gestação, ele deve ser controlado sob supervisão médica e limitar o uso do cetoprofeno à menor dose eficaz e duração mais curta possível. Considere o monitoramento por ultrassom do líquido amniótico se o tratamento com cetoprofeno se estender além de 48 horas.

Interrompa o uso de cetoprofeno se ocorrer oligodrâmnio e faça o acompanhamento de acordo com a prática clínica (vide “Gravidez e Lactação”).

Risco de Morte Fetal

Cetoprofeno expõe a um risco de morte fetal mesmo após uma única dose, devido à sua toxicidade cardiopulmonar e/ou renal (constrição dos ductos arteriais e a ocorrência de oligodrâmnio).

O tratamento com este medicamento por mais de 7 dias aumenta o risco de ocorrência de graves efeitos renais, cardiovasculares e gastrintestinais.

Este produto contém cetoprofeno, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Atenção: Contém lactose. Contém o corante óxido de ferro amarelo que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

Gravidez e Lactação

O uso de AINEs pode prejudicar a fertilidade feminina e não é recomendado em mulheres que estão tentando engravidar.

Em mulheres com dificuldade de engravidar ou que estejam sob investigação de infertilidade, deve ser considerada a descontinuação do tratamento com AINEs.

A inibição da síntese de prostaglandina pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento do embrião/feto. Dados de estudos epidemiológicos levantam preocupações sobre o aumento do risco de aborto espontâneo e de malformação cardíaca e gastrosquise após o uso de um inibidor da síntese de prostaglandina no início da gravidez. O risco absoluto de malformação cardiovascular foi aumentado de menos de 1% para aproximadamente 1,5%. Acredita-se que o risco aumente com a dose e a duração da terapia. Em animais, a administração de um inibidor da síntese de prostaglandina demonstrou resultar em aumento da perda pré e pós-implantação e letalidade embrionária-fetal. Além disso, foi relatado um aumento na incidência de várias malformações, inclusive cardiovasculares, em animais que receberam um inibidor da síntese de prostaglandina durante o período organogenético. No entanto, não há evidência de teratogenicidade ou embriotoxicidade observada com o cetoprofeno em camundongos e ratos, embora tenha sido relatada uma leve embriotoxicidade provavelmente relacionada à toxicidade materna após o uso do cetoprofeno em coelhos.

Durante o primeiro e segundo trimestres da gestação: O uso de cetoprofeno deve ser evitado durante o primeiro e segundo trimestres da gravidez, a menos que seja claramente necessário. Se for usado cetoprofeno, a dose deve ser mantida a mais baixa possível e a duração do tratamento a mais curta possível.

Durante o segundo e o terceiro trimestres da gestação

Toxicidade fetal e neonatal

Durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto à:

- **toxicidade cardiopulmonar (constricção/fechamento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar), que se resolve após a interrupção do tratamento na maioria dos casos.** O fechamento prematuro dos ductos arteriais e a hipertensão pulmonar podem levar à insuficiência cardíaca fetal ou neonatal direita ou à morte fetal no útero. Este risco é maior e menos provável de ser reversível quando administrado mais próximo ao termo. Este efeito existe mesmo após uma única dose. O monitoramento pré-natal para a constricção do canal arterial deve ser considerado após a exposição ao cetoprofeno a partir da 13ª semana de gestação. O uso de cetoprofeno deve ser descontinuado se for detectada constricção do canal arterial.

- **disfunção renal, com oligoidrâmnio associado que pode progredir para insuficiência renal e morte fetal no útero.**

O uso de AINEs, incluindo cetoprofeno, com cerca de 13 semanas de gestação ou mais tarde na gravidez, tem sido associado a casos de disfunção renal fetal levando a oligoidrâmnio e, em alguns casos, insuficiência renal neonatal (ver seção “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

No final da gravidez, pode ocorrer aumento do tempo de sangramento da mãe e do feto e inibição das contrações uterinas, resultando em trabalho de parto atrasado ou prolongado. Portanto, cetoprofeno é contraindicado durante o último trimestre da gravidez.

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação: não existem dados disponíveis sobre a excreção de cetoprofeno no leite humano. O uso de cetoprofeno não é recomendado durante a amamentação.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Populações especiais

Idosos

É aconselhável reduzir a dose inicial e manter o tratamento na dose mínima eficaz. Um ajuste posológico individual pode ser considerado somente após o desenvolvimento de boa tolerância individual.

A frequência das reações adversas aos AINEs é maior em idosos, especialmente sangramento e perfuração

gastrintestinais, os quais podem ser fatais.

Crianças

A segurança e eficácia do uso de **FENBIP®** em crianças não foram estabelecidas.

Outros grupos de risco

Deve-se ter cautela quando **FENBIP®** for administrado em pacientes com histórico de doença gastrointestinal (colite ulcerativa, doença de Crohn), pois estas condições podem ser exacerbadas.

No início do tratamento, a função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes com insuficiência cardíaca, cirrose e nefrose, naqueles que fazem uso de diuréticos, ou em pacientes com insuficiência renal crônica, principalmente se estes pacientes são idosos. Nesses pacientes, a administração do cetoprofeno pode induzir a redução no fluxo sanguíneo renal causada pela inibição da prostaglandina e levar à descompensação renal.

Deve-se ter cautela no uso de cetoprofeno em pacientes com histórico de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que retenção de líquidos e edema foram relatados após a administração de AINEs.

Aumento do risco de fibrilação atrial foi reportado em associação com o uso de AINEs.

Pode ocorrer hipercalcemia, especialmente em pacientes com diabetes de base, insuficiência renal e/ou tratamento concomitante com agentes que promovem a hipercalcemia (vide “Interações Medicamentosas”).

Os níveis de potássio devem ser monitorados sob estas circunstâncias.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser advertidos sobre o risco de ocorrência de sonolência, tontura ou convulsão durante o tratamento com cetoprofeno e orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas caso estes sintomas ocorram.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações medicamentosas não recomendadas

- Outros AINEs (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2), e altas dosagens de salicilatos: aumento do risco de ulceração e sangramentos gastrintestinais.

- Álcool: risco de efeitos adversos gastrintestinais, incluindo ulceração ou hemorragia; pode aumentar o risco de toxicidade hepática.

- Anticoagulantes: aumento do risco de sangramento.

- Heparina;
- Antagonistas da vitamina K (como a varfarina);
- Inibidores da agregação plaquetária (tais como ticlopidina, clopidogrel);
- Inibidores da trombina (tais como dabigatrana);
- Inibidores diretos do fator Xa (tais como apixabana, rivaroxabana, edoxabana).

Se o tratamento concomitante não puder ser evitado, deve-se realizar cuidadoso monitoramento.

- Lítio: risco de aumento dos níveis plasmáticos de lítio, devido a diminuição da sua excreção renal, podendo atingir níveis tóxicos. Realizar se necessário, um cuidadoso monitoramento dos níveis plasmáticos de lítio e um ajuste posológico do lítio durante e após tratamento com AINEs.

- Outros medicamentos fotossensibilizantes: podem causar efeitos fotossensibilizantes adicionais.

- metotrexato em doses maiores do que 15 mg/semana: aumento do risco de toxicidade hematológica do metotrexato, especialmente quando administrado em altas doses (> 15 mg/semana), possivelmente relacionado ao deslocamento do metotrexato ligado à proteína e à diminuição do seu “clearance” renal.

- colchicina: aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal. A inibição da agregação plaquetária promovida por AINEs adicionada aos efeitos da colchicina nos mecanismos de coagulação sanguínea, pode aumentar o risco de sangramento em outros locais que não seja o trato gastrointestinal.

Associações medicamentosas que requerem precauções

- Categorias terapêuticas e medicamentos que podem promover hipercalcemia (tais como, sais de potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II, AINEs, heparinas (de baixo peso molecular ou não fracionada), ciclosporina, tacrolimo e trimetoprima):

O risco de hipercalemia pode aumentar quando os medicamentos mencionados acima são administrados concomitantemente (vide “Advertências e Precauções”).

- Corticosteroides: aumento do risco de ulceração ou sangramento gastrointestinal (vide “Advertências e Precauções”).

- Diuréticos: pacientes utilizando diuréticos, particularmente os desidratados, apresentam maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal secundária devido a diminuição do fluxo sanguíneo renal causada pela inibição de prostaglandina.

Estes pacientes devem ser reidratados antes do início do tratamento concomitante e a função renal deve ser monitorada quando o tratamento for iniciado (vide “Advertências e Precauções”).

- Inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II: em pacientes com comprometimento da função renal (ex. pacientes desidratados ou pacientes idosos), a coadministração de um inibidor da ECA ou de um antagonista da angiotensina II e de um agente que inibe a ciclo-oxigenase pode promover a deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda.

- metotrexato em doses menores do que 15 mg/semana: durante as primeiras semanas de tratamento em associação, o hemograma completo deve ser monitorado uma vez por semana. Se houver qualquer alteração da função renal ou se o paciente é idoso, o monitoramento deve ser realizado com maior frequência.

- pentoxifilina: aumento do risco de sangramento. É necessário realizar um monitoramento clínico e do tempo de sangramento com maior frequência.

- tenofovir: a administração concomitante de fumarato de tenofovir desopoxila e AINEs pode aumentar o risco de insuficiência renal.

- nicorandil: em pacientes recebendo concomitantemente nicorandil e AINEs há um aumento no risco de complicações severas, tais como ulceração gastrointestinal, perfuração e hemorragia (vide “Advertências e Precauções”).

- Glicosídeos cardíacos: a interação farmacocinética entre o cetoprofeno e a digoxina não foi demonstrada. No entanto, recomenda-se cautela, em particular em pacientes com insuficiência renal, uma vez que os AINEs podem reduzir a função renal e diminuir o “clearance” renal dos glicosídeos cardíacos.

- ciclosporina: aumento do risco de nefrotoxicidade.

- tacrolimo: aumento do risco de nefrotoxicidade.

Associações medicamentosas a serem consideradas

- Agentes anti-hipertensivos tais como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos: risco de redução do efeito anti-hipertensivo por inibição das prostaglandinas vasodilatadoras pelos AINEs.

- Trombolíticos: aumento do risco de sangramento.

- probenecida: a administração concomitante com probenecida pode reduzir acentuadamente o clearance plasmático do cetoprofeno.

- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: aumento do risco de sangramento gastrointestinal.

Alimentos

O uso concomitante com alimentos pode retardar a absorção do cetoprofeno, entretanto não foram observadas interações clinicamente significativas.

Exames de laboratório

O uso de cetoprofeno pode interferir na determinação de albumina urinária, sais biliares, 17-cetosteroides e 17-hidroxicorticosteroides que se baseiam na precipitação ácida ou em reação colorimétrica dos grupos carbonil.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido de dupla camada, sendo uma camada na cor branca a levemente amarelada e outra na cor amarela, circular, biconvexo e monosssectado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser ingeridos por via oral com 1 copo de água durante as refeições.

Geral

Tratamento de ataque: 300 mg (2 comprimidos) por dia, divididos em 2 administrações.

O tratamento de ataque deve ser utilizado pelo menor tempo possível, instituindo-se logo a seguir o tratamento de manutenção, a critério médico.

Tratamento de manutenção: a posologia pode ser diminuída para 150 mg/dia (1 comprimido), em dose única.

Dose máxima diária recomendada: 300 mg.

Tratamento da enxaqueca

Tomar 1/2 comprimido de **FENBIP®** (75 mg) logo após o início da crise. Geralmente, uma melhora significativa dos sintomas já é percebida duas horas após a administração.

Mesmo que o paciente não sinta alívio nos sintomas da enxaqueca após a primeira administração de **FENBIP®**, uma segunda dose (75 mg ou 150 mg) não deve ser administrada durante a mesma crise. Nesse caso, deve-se administrar um outro medicamento que não seja um anti-inflamatório não esteroidal ou ácido acetilsalicílico.

Se o paciente sentir-se aliviado após a primeira dose, mas os sintomas da enxaqueca reaparecerem ou uma nova crise ocorrer no mesmo dia, uma segunda dose (75 mg ou 150 mg) pode ser administrada. Entretanto, o intervalo mínimo para se tomar a segunda dose não deve ser menor que 12 horas.

Caso a dose de 1/2 comprimido (75 mg) não seja suficiente para o alívio da crise, deve-se administrar 1 comprimido de **FENBIP®** (150 mg) no início da próxima crise.

Nunca exceda 300 mg/dia (2 comprimidos/dia).

Populações especiais

- **Crianças:** a segurança e eficácia do uso de **FENBIP®** em crianças ainda não foram estabelecidas.

- **Pacientes com insuficiência renal e idosos:** é aconselhável reduzir a dose inicial e manter estes pacientes com a menor dose eficaz. Um ajuste posológico individual deve ser considerado somente após ter apurado boa tolerância individual (vide “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

- **Pacientes com insuficiência hepática:** estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e deve-se manter a menor dose eficaz diária (vide “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

Não há estudos dos efeitos de **FENBIP®** administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A lista a seguir de reações adversas está relacionada a eventos apresentados com o uso de cetoprofeno no tratamento de condições agudas ou crônicas:

Distúrbios no sistema sanguíneo e linfático:

-Rara: anemia hemorrágica

-Desconhecida: agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular, anemia hemolítica, leucopenia.

Distúrbios no sistema imune:

-Desconhecida: reações anafiláticas, incluindo choque.

Distúrbios psiquiátricos:

-Desconhecida: depressão, alucinação, confusão, distúrbios de humor.

Distúrbios no sistema nervoso:

-Incomum: cefaleia, vertigem, sonolência.

-Rara: parestesia.

-Desconhecida: meningite asséptica, convulsões, disgeusia, vertigem.

Distúrbios visuais:

-Rara: visão embaçada, tal como visão borrada (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios auditivos e do labirinto:

-Rara: tinido.

Distúrbios cardíacos:

-Desconhecida: exacerbação da insuficiência cardíaca, fibrilação atrial.

Distúrbios vasculares:

-Desconhecida: hipertensão, vasodilatação, vasculite (incluindo vasculite leucocitoclástica).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:

-Rara: asma.

-Desconhecida: broncoespasmo, principalmente em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao ácido acetilsalicílico e/ou a outros AINEs).

Distúrbios gastrintestinais:

-Comum: dispepsia, náusea, dor abdominal, vômito.

-Incomum: constipação, diarreia, flatulência e gastrite.

-Rara: estomatite, úlcera péptica.

-Desconhecida: exacerbação da colite e doença de Crohn, hemorragia e perfuração gastrintestinais, pancreatite, formação de estenoses semelhantes aos diafragmas intestinais*.

*doença do diafragma intestinal foi reportada em associação com o uso crônico

Distúrbios hepatobiliares:

-Rara: hepatite, aumento dos níveis das transaminases.

Distúrbios cutâneos e subcutâneos:

-Incomum: erupção cutânea (“rash”), prurido.

-Desconhecida: reação de fotossensibilidade, alopecia, urticária, angioedema, erupções bolhosas incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa aguda generalizada e Síndrome de Hipersensibilidade à drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) e erupção fixa à droga (EFD).

Distúrbios renais e urinários:

-Desconhecida: insuficiência renal aguda, nefrite túbulo-intersticial, síndrome nefrótica e anormalidade nos testes da função renal.

Distúrbios gerais:

-Incomum: edema.

Distúrbios do metabolismo e nutrição:

-Desconhecida: hiponatremia, hipercalemia (vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”).

Investigações:

-Rara: ganho de peso.

Infecções e infestações:

-Desconhecida: mascaramento dos sintomas de infecção, o que pode levar ao atraso do início do tratamento apropriado

e, assim, agravar a infecção (incluindo pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e complicações bacterianas devido a varicela) (vide “Advertências e Precauções”).

Gestação, puerpério e condições perinatais:

- Desconhecida: morte fetal (vide “Advertências e Precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Casos de superdose foram relatados com doses de até 2,5 g de cetoprofeno. A maioria dos sintomas observados foram benignos e limitados à letargia, sonolência, náusea, vômito e dor epigástrica.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdose com cetoprofeno. Em caso de suspeita de superdose, recomenda-se lavagem gástrica, devendo-se instituir tratamento sintomático e de suporte visando compensar a desidratação, monitorar a excreção urinária e corrigir a acidose, se presente.

Se ocorrer insuficiência renal, hemodiálise pode ser útil para remover o fármaco circulante.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1819.0376

Registrado por: **MULTILAB INDÚSTRIA E COMÉRCIO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 92.265.552/0009-05

Indústria Brasileira

Produzido por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC: 0800-600 06 60

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 15/07/2025.



bula-prof-065430-MUL-v4

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/09/2018	0924109/18-4	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/11/2014	1057130/14-2	10490 SIMILAR - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE	30/07/2018	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20, 30, 60, 100* e 200** comprimidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
13/08/2019	1029532/18-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	Submissão eletrônica para atualização de texto de bula para adequação a intercambialidade, conforme a RDC 58/2014.	VP/VPS	Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagens contendo 4, 10, 20, 30, 60, 100* e 200**comprimidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
18/08/2020	2764407/20-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. Posologia e modo de usar	VPS	Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagens contendo 4, 10, 20, 30, 60, 100* e 200**comprimidos. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
10/12/2020	4375006/20-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5.Advertências e precauções 9.Reações Adversas III - Dizeres Legais	VPS	Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20, 30, 60, 100* e 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
05/11/2021	4376637/21-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20, 30, 60, 100* e 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar

09/05/2022	2695625/22-7	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20, 30, 60, 100* ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
28/10/2022	4880755/22-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20, 30, 60, 100* ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
14/12/2022	5050217/22-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/02/2022	0479713/22-7	1995 - SIMILAR - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	26/09/2022	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20, 30, 60, 100* ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
24/03/2023	0298397/23 - 4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E	VP VPS	Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20, 30, 60, 100* ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar

							PRECAUÇÕES		
03/06/2024	0737137/24-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III - DIZERES LEGAIS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS. III - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20, 30, 60, 100 * ou 200 * * unidades. * Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
16/01/2025	0065930/25-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP VPS	Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20, 30, 60, 100 * ou 200 * * unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar

-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido de liberação prolongada de 150 mg. Embalagem contendo 4, 10, 20, 30, 60, 100 * ou 200 * * unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
---	---	--	-----	-----	-----	-----	--	---------------	--